CONTROVERSIA

Tratamiento coadyuvante de la trombólisis en el infarto agudo de miocardio con supradesnivel del ST: ¿clopidogrel o heparina de bajo peso molecular?

Agonista

ADRIÁN CHARASK[MTSAC]

No habrá nunca una puerta. Estás adentro
y el alcázar abarca el universo
y no tiene ni anverso ni reverso
ni externo muro ni secreto centro.
No esperes que el rigor de tu camino
que tercamente se bifurca en otro tendrá fin…

JORGE LUIS BORGES

Los síndromes coronarios agudos definidos como infartos con elevación del ST, sin elevación del ST y angina inestable tienen una fisiopatología común: erosión endotelial y/o ruptura de una placa aterosclerótica con formación de un trombo intracoronario. Asimismo, en la actualidad se está reemplazando la terminología de enfermedad aterosclerótica por la de aterotrombosis; (1) esta nueva definición tiene implícito el mecanismo íntimo de progresión, dado que es la trombosis la que finalmente complica a las placas ateromatosas. La gran variedad de drogas antitrombóticas (trombolíticos, antitrombínicos o antiplaquetarios) bloquean el sistema de coagulación y constituyen uno de los principales pilares de defensa contra esta patología. Sin embargo, su beneficio debe ajustarse a una interpretación correcta del cuadro clínico y a una combinación adecuada de estas drogas. Hoy en día las respuestas a preguntas sencillas como pedíamos de los ensayos clínicos de la década de los ochenta han terminado, dado que se desarrollan en escenarios muy complejos; sólo basta ver el gran esfuerzo de aleatorización del estudio OASIS-6 (Tabla 1), llevado a cabo recientemente, en el que el fondaparinux se debe ajustar a seis grupos diferentes de control. En este contexto, concluir que el fondaparinux es mejor como molécula química no alcanza; debemos preguntarnos además en qué dosis, en combinación con qué drogas y/o estrategias de reperfusión. Este ejemplo sólo representa la complejidad del problema e importancia de preguntarnos en qué escenario trabajamos.

En la Argentina, la angioplastia primaria o drogas trombolíticas son el tratamiento de reperfusión habitual; desde hace más de 20 años, la droga de elección es la estreptoquinasa y tiene una importancia enorme, dado que en otros países utilizan drogas trombolíticas fibrinoespecíficas e indican de rutina heparina no fraccionada (HNF). Asimismo, desde la publicación del estudio ISIS-2 (2) la aspirina constituye la droga antitrombótica adyuvante por excelencia, con una reducción del 22% en la mortalidad y del 50% en el reinfarto.

Esta fórmula estreptoquinasa-aspirina llegó a su techo y lamentablemente no pudo ser superada a pesar de la síntesis de nuevos y costosos trombolíticos o en combinación con poderosas drogas antiplaquetarias intravenosas (IIb/IIIa).

Esta controversia es bienvenida e importante dado que se abren nuevas posibilidades y cambios cualitativos en el tratamiento farmacológico del IAM con elevación del ST.

La controversia es si debemos utilizar clopidogrel o heparina de bajo peso molecular en el IAM con elevación del segmento ST.

La primera pregunta es: *¿Existe controversia?*

Si consideramos como ejemplo a los SCA sin elevación del segmento ST, el clopidogrel se lleva muy bien con la heparina de bajo peso y son el tratamiento estándar de esta patología. *¿Por qué?*

La heparina no fraccionada y la enoxaparina (1997) cambiaron la evolución de los SCA sin elevación del ST. Así, el estudio CURE (2001) pudo aleatorizar pacientes a clopidogrel sin preocuparse por la heparina, dado que era parte del tratamiento estándar. En la actualidad nadie se pregunta si el clopidogrel es mejor que la enoxaparina o si deberíamos utilizar clopidogrel solo y es casi impensable un estudio futuro que evalúe cabeza a cabeza la ventaja entre ambas drogas. Del mismo modo, en la angioplastia primaria tampoco hay controversia porque el clopidogrel y la heparina se utilizan en forma sistemática; en cambio, en la reperfusión farmacológica la controversia existe, dado que el beneficio del clopidogrel o de la heparina asociados con fibrinolíticos se ve opacado por el incremento de hemorragias graves.

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¿El clopidogrel debe utilizarse en el IAM con elevación del ST?

En primer lugar, para dar respuesta a esta pregunta disponemos de dos ensayos clínicos: CLARITY-TIMI 28 (3) que brinda una base fisiopatológica y racional para la incorporación del clopidogrel en el IAM y COMMIT (4) que demuestra su beneficio clínico aplicado en decenas de miles de pacientes. El estudio CLARITY demuestra que el clopidogrel incrementa la permeabilidad coronaria y reduce la mortalidad. Este hallazgo es de gran importancia, dado que es la primera vez luego del estudio ISIS-2 que un antiagregante oral diferente de la aspirina demuestra un efecto beneficioso en la reperfusión miocárdica. El estudio incluyó 3.491 pacientes en fase aguda del infarto candidatos a trombólisis y trató en forma aleatorizada doble ciego a 1.752 pacientes con clopidogrel (300 mg de carga y 75 mg/día) y a 1.739 pacientes con placebo. El punto final principal fue un evento combinado angiográfico-clínico: vaso ocluido a las 48-192 horas o reinfarto o muerte previa al cateterismo. El resultado fue favorable al clopidogrel: 15% *versus* 21,7%, pero los hallazgos angiográficos son lo más importante: como se puede observar en la Tabla 2, el clopidogrel reduce el 41% la oclusión total, incrementa el 36% la incidencia de flujo TIMI 3 y disminuye el 27% la prevalencia de trombo. No hubo diferencias en resolución del ST en el electrocardiograma (73% y 72%). Estos hallazgos sugieren que el clopidogrel previene la retrombosis coronaria.

El estudio COMMIT/CSS-2, desarrollado íntegramente en China, que incluyó 45.852 pacientes con elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierda con menos de 24 horas de evolución, demuestra que 75 mg de clopidogrel reducen el reinfarto y la muerte. El 54% recibió trombolíticos (uroquinasa). Todos los pacientes recibieron 162 mg diarios de aspirina. La utilización global de clopidogrel en el infarto agudo de miocardio reduce el 9% la incidencia de eventos combinados a expensas principalmente de la mortalidad y del reinfarto, correspondiente a una reducción de 9 eventos cada 1.000 pacientes, lo cual equivale a salvar 6 vidas cada 1.000 pacientes tratados. Dado que los trombolíticos se utilizaron en la mitad de la población, el análisis de este subgrupo mostró un beneficio adicional de 4 eventos combinados menos cada 1.000 pacientes tratados.

La incidencia de sangrado mayor con clopidogrel en el estudio CLARITY no fue diferente del placebo (1,3% *versus* 1,1%) y tampoco se encontraron diferencias en estudio COMMIT; incluso en los subgrupos de mayor riesgo, el exceso total de hemorragias mayores fue de 0,4 cada 1.000 pacientes tratados (p = ns).

El análisis de estos ensayos, sumado al beneficio del clopidogrel en el contexto de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST me permite afirmar que la utilización debe extenderse a los IAM con elevación del ST y la asociación aspirina-clopidogrel debería ser el tratamiento adyuvante estándar de los trombolíticos. El beneficio clínico aportado por el agregado de clopidogrel reafirma la hipótesis de la resistencia a la aspirina. Por otro lado, los datos preliminares de la última encuesta de la Sociedad Argentina de Cardiología demuestran la incorporación de esta

Tabla 1. Estudio OASIS-6. Asignación a diferentes estratos de acuerdo con el tratamiento de reperfusión y modalidad de cada centro

	Tratamiento sin angioplastia primaria	
Indicación de heparina no fraccionada	**Régimen con fondaparinux**	**Grupo control**
No (estrato I)	2,5 mg × 8 días	Placebo
Sí (estrato II)	2,5 mg × 8 días	HNF × 48 h
	Tratamiento con angioplastia primaria (estrato II)	
Prealeatorización	**Régimen con fondaparinux**	**HNF× 48 h control**
HNF con IIb/IIIa	2,5 mg × 8 días	ACT y HNF (65 UI/kg)
HNF sin IIb/IIIa	5 mg × 8 días	ACT y HNF (100 UI/kg)
HNF (no) y IIb/IIIa (sí)	2,5 mg × 8 días	HNF en bolo (65 UI/kg)
No recibe HNF o IIb/IIIa	5 mg en bolo y 2,5 × 8 días	HNF en bolo (100 UI/kg)

HNF: Heparina no fraccionada. Estrato I: No indicación de HNF. Estrato II: Indicación de HNF.

Tabla 2. Hallazgos angiográficos del estudio CLARITY TIMI-28

Hallazgos angiográficos	Clopidogrel (n = 1.752) %	Placebo (n = 1.739) %	Odds ratio (IC 95%)	p
TIMI 0-1	11,7	18,4	0,59 (0,48-0,72)	< 0,001
TIMI 3	67,8	60,8	1,36 (1,18-1,57)	< 0,001
TIMI perfusión 3	55,8	51,2	1,21 (1,05-1,40)	0,008
Trombo intracoronario	43	50,8	0,73 (0,64-0,84)	< 0,001

Tabla 3. Utilización de heparina y clopidogrel de acuerdo con cada ensayo clínico

Estudios con clopidogrel	Utilización de heparina (%)
CLARITY-TIMI 28	80
COMMIT/CSS-2	75
Estudios con heparina de bajo peso y fondaparinux	**Utilización de clopidogrel (%)**
ExTRACT-TIMI 25	30
CREATE	55
OASIS-6	59

droga: el 38% de los pacientes tratados con trombolíticos recibieron clopidogrel. (5) Los motivos parecen ser evidentes: no incrementa el riesgo de sangrado mayor, se encuentra ampliamente disponible en el mercado y es de bajo costo y fácil administración.

¿Cuál es el riesgo de asociar clopidogrel y heparina?
En un subestudio del CLARITY (6) se analizó la permeabilidad angiográfica en pacientes que recibieron heparina de bajo peso y no fraccionada (el 80% recibieron heparina); la incidencia de hemorragia intracerebral con heparina de bajo peso molecular fue enorme, del 0,6% (6 cada 1.000 pacientes tratados), si la comparamos con los estudios ExTRACT-TIMI 25 (0,1%) o CREATE (0,4%). Es evidente que la asociación de estas dos drogas es muy frecuente en otros países (Tabla 3) y que la incidencia de sangrado intracerebral es mucho mayor cuando se realizan análisis *post hoc* y la utilización de heparina no es ajustada por el protocolo de un ensayo clínico.

¿Debemos adicionar heparina de bajo peso molecular a la estreptoquinasa?
La utilización de enoxaparina con estreptoquinasa reduce la incidencia de reinfarto (7) e incrementa la permeabilidad coronaria, pero también aumenta el riesgo de hemorragia mayor y de accidente cerebrovascular hemorrágico. El estudio ExTRACT-TIMI 25 recientemente publicado (8) ha demostrado en 20.506 pacientes que la enoxaparina es mejor que la utilización de heparina no fraccionada asociada con reperfusión con una reducción absoluta del 2,1% de eventos combinados (muerte o reinfarto) a los 30 días y exceso del 0,7% de hemorragias mayores, de las cuales el 0,1% corresponde a una hemorragia intracerebral; esta incidencia es mucho menor que la observada en el estudio ASSENT-PLUS (9) (2,2%), dado que se ajustó la dosis de enoxaparina en pacientes con insuficiencia renal y mayores de 75 años. La mayoría de los pacientes (80%) fueron tratados con trombolíticos fibrinoespecíficos; el subgrupo con estreptoquinasa no demostró beneficios clínicos, pero el número de pacientes fue insuficiente. Este estudio demuestra que la enoxaparina tiene una relación costo-beneficio mejor que la heparina no fraccionada en pacientes que reciben trombolíticos fibrinoespecíficos, pero hasta el momento no justifica ampliar su utilización en pacientes que reciben estreptoquinasa dado que no hay suficiente evidencia para ello.

El estudio CREATE, (10) otro estudio reciente, incluyó 15.570 pacientes de China e India con sospecha de IAM con elevación del segmento ST o nuevo bloqueo de rama izquierda dentro de las 12 horas de comenzado el dolor. El estudio compara en forma aleatorizada y doble ciego la reviparina administrada por vía subcutánea durante 7 días (heparina de bajo peso molecular con actividad anti-Xa y relación anti-Xa/IIa = 3,3 similar a la enoxaparina). Dentro de las características de la población se destaca que recibieron terapéutica trombolítica las dos terceras partes y angioplastia primaria el 6%. A los 7 días, el evento primario (muerte, reinfarto o ACV) tuvo una reducción absoluta del 1,4% ($p = 0,005$) y a los 30 días la reducción de la mortalidad fue del 1,5% ($p = 0,005$). El beneficio se concentró en aquellos infartos en los que la consulta se realizó con menos tiempo de comenzado el dolor. La incidencia de sangrado mayor se asoció con reperfusión (1,1% *versus* 0,4%), con un exceso de hemorragias intracerebrales (0,4% *versus* 0,1%). El estudio demuestra que la utilización de reviparina o bien de "enoxaparina" reduce la mortalidad, pero se debe pagar un costo de 4 ACV hemorrágicos por cada 1.000 pacientes tratados. Es evidente que estas drogas tienen un estrecho margen de seguridad. El Dr. Salim Yusuf comenta en el prólogo del estudio OASIS-6: "La reviparina incrementa la incidencia de sangrado con riesgo de vida y es el argumento de base para la utilización de fondaparinux".

El estudio OASIS-6 (11) evalúa el fondaparinux, un nuevo anticoagulante que aunque no es una heparina creo que conceptualmente entra en esta controversia. Es un pentasacárido anti-Xa, diferente de la heparina dado que no actúa a través de la antitrombina III. Este estudio se trata de un ensayo aleatorizado estratificado (estrato I = placebo y estrato II = HNF), doble ciego de fondaparinux *versus* tratamiento usual (Tabla 1); se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal. Se evaluaron 12.092 pacientes; el 45% recibió tratamiento con trombolíticos (principalmente estreptoquinasa), el 31% angioplastia primaria, el 16% IIb/IIIa y el 59% clopidogrel. El punto final del estudio fue un evento combinado de muerte y/o reinfarto a los 30 días. El resultado fue una reducción absoluta de muerte o infarto a los 30 días (11,2% *versus* 9,7%; $p = 0,008$) y cuyo beneficio se estableció en la primera semana y se mantuvo 6 meses. Asimismo, no hubo un incremento de sangrado mayor (1,3% *versus* 1,0%); sin embargo, llama mucho la atención que en el estrato I haya una incidencia menor de hemorragias con fondaparinux. Este estudio demuestra

que el fondaparinux es más seguro que la enoxaparina; sin embargo, en el mundo hay muchas modalidades de reperfusión, que dependen del país, del centro y finalmente del médico tratante, que hacen muy difícil en la actualidad establecer una conducta de tratamiento homogénea. En el editorial del estudio OASIS-6, (12) el Dr. Robert Califf comenta textualmente: "Las múltiples combinaciones de drogas antitrombóticas están confundiendo cada vez más a los médicos que buscan mejores opciones para sus pacientes. ¿Cómo se sale de este laberinto?"

Creo que no se puede generalizar el uso de la enoxaparina, dado su escaso margen de seguridad en asociación con trombolíticos, aspirina, clopidogrel y eventual angioplastia de rescate. En la última encuesta de la SAC se observa que sólo el 15% de los pacientes recibe HBPM y la asociación clopidogrel-HBPM en nada más que el 9%. Por otro lado, el clopidogrel se ha incluido en el tratamiento convencional del infarto, como se puede apreciar en los altos índices de utilización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol 2005;46:937-54.

2. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988;2:349-60.

3. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352:1179-89.

4. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1607-21.

5. Encuesta de infarto agudo de miocardio 2006. Comité de Investigación y Consejo de Emergencias Cardiovasculares. Datos preliminares (comunicación personal).

6. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, Dellborg M, Leiva-Pons JL, Keltai M, et al; Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. Circulation 2005;112:3846-54.

7. Simoons M, Krzeminska-Pakula M, Alonso A, Goodman S, Kali A, Loos U, et al; AMI-SK Investigator. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. Eur Heart J 2002;23:1282-90.

8. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2006;354:1477-88.

9. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet 2001;358:605-13.

10. Yusuf S, Mehta SR, Xie C, Ahmed RJ, Xavier D, Pais P, et al; CREATE Trial Group Investigators. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. JAMA 2005;293:427-35.

11. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006; 295:1519-30.

12. Califf RM. Fondaparinux in ST-segment elevation myocardial infarction: the drug, the strategy, the environment, or all of the above? JAMA 2006;295:1579-80.

Antagonista

VÍCTOR M. MAURO[MTSAC, 1]

Desde que DeWood (1) demostró que el trombo era el responsable de la oclusión coronaria de la arteria responsable del infarto (IAM) fueron múltiples los esfuerzos realizados con el fin de reperfundir adecuadamente el miocardio isquémico. El advenimiento de la estreptoquinasa (SK) (GISSI-1), así como la demostración de que la aspirina reduce la mortalidad (ISIS-2: 20%) y el reinfarto, nos permitió tener una combinación terapéutica casi insuperable empleada en la reperfusión farmacológica (RF) en los últimos 15 años. Asimismo, en este período se compararon nuevas drogas trombolíticas (TL) y antiagregantes plaquetarios (inhibidores de las glicoproteínas IIb-IIIa) y antitrombínicos (heparina no fraccionada [HNF] o hirudina) que tampoco demostraron beneficio asociadas a la RF aunque sí perjuicio, dado un aumento de las complicaciones hemorrágicas graves (GUSTO-V, HERO-2). (2, 3) Recientemente se han completado cinco estudios de grandes dimensiones (CLARITY- TIMI 28, COMMIT, CREATE, ExTRACT-TIMI 25 y OASIS-6) (4-8) que nos han demandado nuevamente actualizar el interrogante: ¿Cuál es la mejor opción terapéutica coadyuvante antitrombótica que puede asociarse efi-

[MTSAC] Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología
[1] Jefe de Unidad Coronaria de la Clínica Bazterrica. Médico de planta de Unidad Coronaria de la Clínica Santa Isabel

cazmente a la RF con TL? ¿Clopidogrel, heparinas o ambas?

CLOPIDOGREL

En el estudio CLARITY se observó que su empleo asociado con los TL mejoró la permeabilidad coronaria en la angiografía efectuada en un tiempo (mediana) de 3,5 días (TIMI-3: 60,8% *versus* 67,8%; p < 0,001). Entre los eventos clínicos analizados al mes de seguimiento, la mortalidad no se redujo, mientras que disminuyeron el reinfarto (4,1% *versus* 5,9%; p = 0,03) y el ACV (0,9% *versus* 1,7%; p = 0,052).

No impresiona que el beneficio del clopidogrel sea el resultado de un efecto lítico *per se*, sino por evitar la reoclusión. En efecto, en el estudio CLARITY se observó que: 1) no hubo diferencias al comparar el clopidogrel con el placebo en la resolución temprana del ST asociado con cualquiera de los TL empleados (fibrinoespecíficos en el 65% de los casos) y 2) su mayor impacto clínico estuvo centrado en los pacientes que tuvieron resolución completa del ST (> 70%) luego de la administración de los TL. En el análisis multivariado, el clopidogrel fue de valor independiente como predictor de mayor permeabilidad tardía, no así el TL empleado. Varias limitaciones pueden ser propuestas y que en mi opinión limitan el impacto de este estudio: 1) población muy seleccionada (muerte al mes: 4,5%), 2) no se incluyeron pacientes > 75 años, historia de cirugía coronaria o de peso bajo que requirieran heparina, 3) ¿el tiempo a la CCG (3,5 días) puede sobrestimar los resultados de la permeabilidad angiográfica?, 4) complejas definiciones del reinfarto: cualquier aumento de la CK-MB o troponina, momento del evento < o > 18 horas del inicio del tratamiento, aumento de la CK-MB >3 veces en caso de angioplastia o > 10 en cirugía, 5) de acuerdo con el criterio médico, a la mitad de los pacientes en cada grupo se les realizó una angioplastia luego de la CCG, efectuada más precozmente en el grupo placebo (mediana 2,9 *versus* 3,2 días; p = 0,003) y con peor evolución, ¿sesgo de selección?, 6) uso inadecuado del clopidogrel, habida cuenta que previamente a la angioplastia el 77% de los pacientes del grupo activo recibió una nueva carga (300 mg), mientras que un cuarto de los pacientes del grupo placebo no recibieron dosis alguna previo al procedimiento y 7) escaso empleo de inhibidores IIB-IIIA en la ATC (30%).

En el estudio COMMIT, de grandes dimensiones, aleatorizado (más de 45.000 pacientes con IAM, tiempo de demora promedio 10 horas, la mitad recibieron TL, mayoritariamente uroquinasa), el agregado de clopidogrel (75 mg/día, sin dosis de carga) dentro de las 24 horas de evolución redujo la mortalidad total en un 7% (7,5% *versus* 8,1%; OR 0,93; p = 0,03) y el reinfarto en un 14% (2,1% *versus* 2,4%; p = 0,02) a expensas de una frecuencia mayor, aunque no significativa (0,58% *versus* 0,55%), de hemorragia grave en el seguimiento (promedio) de 15 días. Es de destacar que el beneficio clínico en la mortalidad total se tradujo en 6 vidas salvadas/1.000 tratados (NNT: 136) y 3 reinfartos menos/1.000 tratados (NNT: 333), si bien significativo en términos relativos, me impresiona, en valores absolutos, de una escasa magnitud. Surgen algunos interrogantes acerca del modo de empleo y seguridad de la droga al analizar la frecuencia de hemorragia grave en ambos estudios, ya que fue tres veces mayor en el estudio CLARITY: 1,9% *versus* COMMIT: 0,58%, teniendo en cuenta que los primeros eran más jóvenes. 1) En el CLARITY todos recibieron TL, mientras que en el COMMIT esto ocurrió en la mitad, 2) en el CLARITY, el 70% de la población recibió TL fibrinoespecíficos (asociados con HNF por 48 horas), mientras que en el COMMIT sólo el 6%, 3) el CLARITY utilizó dosis de carga de clopidogrel (300 mg), mientras que el COMMIT no la empleó, 4) en el CLARITY se efectuó una angioplastia en el seguimiento en el 50% de los pacientes, mientras que en el COMMIT se realizó una angiografía en menos del 5%, 5) en el COMMIT, el diagnóstico de ACV se basó en la probabilidad clínica con una baja utilización de métodos complementarios (tomografía o resonancia), lo cual puede haber determinado un subdiagnóstico del evento. Es interesante hacer un ejercicio, criticable por cierto, pero orientador en relación con el análisis de la ecuación riesgo-beneficio del clopidogrel. Si analizamos la mitad de los pacientes del estudio COMMIT que efectivamente recibieron tratamiento con TL y aplicamos la tasa de hemorragia mayor del CLARITY (la mitad de los casos mortal en el COMMIT), observaríamos que el beneficio del clopidogrel sobre la mortalidad sería neutralizado: 8,9% *versus* 9,3% (OR 0,96 IC95% 0,87-1,05; p = 0,3).

HEPARINAS

El concepto acerca del beneficio de la HNF asociada con el TL en el IAM surgió a partir de la observación en el estudio GUSTO-1 de que mejoraba la permeabilidad coronaria asociada con un agente fibrinoespecífico, así como la sobrevida utilizando SK, similar al t-Pa. A pesar de ello, los estudios aleatorizados no demostraron una utilidad adicional de la HNF asociada con la aspirina sobre el evento muerte/reinfarto y en cambio se observó un perjuicio debido a un aumento de hemorragia grave y ACV. (9) Muchos argumentos intentaron explicar estos pobres resultados, como la falta de controles de coagulación adecuados, el momento inapropiado de su administración luego del TL (6 o 12 horas después) y hasta la vía utilizada (subcutánea o endovenosa). Las heparinas de bajo peso molecular (la enoxaparina la más utilizada), debido a su mejor biodisponibilidad, demostraron en el metaanálisis de estudios de pequeñas dimensiones que asociadas con drogas fibrinoespecíficas otorgaron un mayor beneficio que la HNF en la reducción de la tasa de reinfarto (3,2% *versus* 5,1%; OR 0,61; p = 0,0001) a expensas de una incidencia mayor de hemorragia

mayor (3,2% *versus* 2,3%; OR 1,38; p = 0,01) sin diferencias en la mortalidad o en ACV hemorrágico. (9)

El estudio CREATE (15.570 pacientes incluidos con IAM < 12 horas de evolución, 73% recibieron TL, en su mayoría estreptoquinasa) demostró que la reviparina (administrada en forma subcutánea por 7 días) comparada con placebo redujo la incidencia de muerte/reinfarto/ACV a los 7 días y al mes de seguimiento (11,8% *versus* 13,6%, HR 0,87; p = 0,001) con mayor impacto sobre la mortalidad (9,8% *versus* 11,3%, HR 0,87; p = 0,005 o 15 vidas salvadas/1.000 pacientes tratados [NNT: 66]) y el reinfarto (2% *versus* 2,6%, HR 0,77; p = 0,01 o 6 menos/1.000 tratados [NNT: 166]). Teniendo en cuenta que el tratamiento generó un exceso (aunque no significativo) de 2 ACV y 2 hemorragias mayores (no mortales), el beneficio neto clínico fue la prevención de 17 eventos mayores al mes. Si bien estos resultados son muy promisorios, no pueden homologarse a otras heparinas de bajo peso molecular como la enoxaparina (con similar potencia anti-Xa-anti-IIa), ya que no puede descartarse un efecto de clase. En este sentido, el estudio ExTRACT-TIMI 25 (20.506 pacientes con IAM < 6 horas, todos tratados con TL, el 20% con estreptoquinasa) demostró que la enoxaparina fue superior a la HNF en la reducción de la tasa de muerte/reinfarto a los 30 días, con mayor impacto sobre el reinfarto (3% *versus* 4,5%, RR 0,67; p < 0,001) a expensas de una incidencia mayor de hemorragia mayor (2,1% *versus* 1,4%; p < 0,001). El tiempo de administración de las heparinas fue diferente (de 48 horas para la HNF, mientras que el de la enoxaparina fue de 8 días o hasta el alta hospitalaria), lo cual pudo influir en los resultados observados al mes. De todas maneras, si analizamos la eficacia de ambas drogas a las 48 horas (período de tratamiento efectivo con ambas), aun el reinfarto con enoxaparina fue menor (0,9% *versus* 1,4%, RR 0,67; p = 0,002). Es de destacar que la seguridad de la enoxaparina mejora cuando su dosis es ajustada en relación con la edad, la función renal y los procedimientos de revascularización efectuados. En efecto, si comparamos las ramas enoxaparina del estudio ASSENT-3 y TIMI-25 (similares en cuanto a su diseño), observaremos que en el primero la frecuencia de hemorragia mayor fue del doble (3,9% *versus* 2,1%) habida cuenta de que la dosis no fue ajustada y la tasa de procedimientos fue mayor (30% *versus* 23%) al mes.

El estudio OASIS-6 (12.092 pacientes con IAM de hasta 24 horas de evolución) comparó la utilidad del fondaparinux (F), un pentasacárido sintético que se une a la antitrombina inhibiendo selectivamente el factor Xa, incluso en el trombo, en dos grupos de pacientes de acuerdo con la indicación o no de HNF por el médico tratante según el "uso habitual". En el grupo 1 (no HNF), el 78% fue trombolizado (tres cuartos de los pacientes con SK), el 0,2% recibió ATC primaria y el 22% ningún tratamiento de reperfusión. El grupo 2: el 16% TL, el 53% ATC primaria y el 31% ninguno. No se trató de un estudio dirigido a comparar en forma directa el F con la HNF en cuanto a eficacia, sino uno que intentó demostrar que el empleo de F asociado con diferentes estrategias de reperfusión era seguro. Los resultados en cuanto a la eficacia del F en reducción de muerte/reinfarto son discutibles: 1) la indicación o no de HNF fue a criterio del médico tratante (sesgo de selección), 2) la indicación de las heparinas fue realizada en el contexto del empleo de diferentes estrategias de RF, 3) períodos de administración diferentes (mediana HNF: 45 horas, F: 7 días). Como conclusión: 1) la anticoagulación asociada con los TL es útil en términos de reducción de muerte/reinfarto al mes (grupo 1: F *versus* placebo: 11,2% *versus* 14%, HR 0,79), aunque no sabemos si sería superior a la HNF ya que ello no se comparó, 2) en el ámbito de la ATC primaria, el F mostró un leve perjuicio en relación con la HNF (10 muertes/reinfartos más/1.000 tratados), probablemente por no haberse logrado niveles adecuados de anticoagulación con la dosis empleada y 3) fue igualmente segura que la HNF (hemorragia mayor a los 9 días: 2,2% *versus* 1,7%, HR 1,30 ; p = 0,27).

¿Clopidogrel o heparina? Con los datos actuales es una pregunta imposible de contestar, ya que los estudios en los cuales se utilizaron no se pueden comparar por razones de diseño. No existe evidencia si su combinación generará un efecto beneficioso aditivo conservando un perfil de seguridad adecuado. En primera instancia, a la luz de los resultados del estudio COMMIT, el empleo de clopidogrel sería sistematizado a la uroquinasa (¿o estreptoquinasa?), mientras que la enoxaparina lo sería en asociación con las drogas fibrinoespecíficas. En un análisis retrospectivo no aleatorizado del estudio CLARITY se observó que en los pacientes tratados con heparina (85% del total) la asociación HBPM y clopidogrel tuvo la más elevada frecuencia de TIMI-3 (73%) al momento de la angiografía, mejor perfusión miocárdica y menos trombo al compararlos con los que recibieron HNF, lo cual se correlacionó con la menor incidencia de muerte/reinfarto al mes (6,2%), aunque dichas conclusiones pueden estar sesgadas por el criterio médico de selección en la indicación de heparina. (10) En el estudio ExTRACT-TIMI 25, la enoxaparina fue más eficaz que la HNF en la reducción de muerte/reinfarto no fatal al mes tanto en los que no recibieron clopidogrel (72% de la población), como en los restantes que lo recibieron (8,7% *versus* 11,4%, RRR 24%; p = 0,0006). A pesar de los resultados alentadores del estudio CREATE, la reviparina no se halla disponible en nuestro medio. En una primera impresión, la enoxaparina parece ser capaz de reducir más efectivamente la tasa de reinfarto si la comparamos con el COMMIT, aunque debe tenerse en cuenta que en el ExTRACT-TIMI 25 los infartos tuvieron un tiempo de evolución menor y todos recibieron TL (80% fibrinoespecíficos), por lo que la posibilidad de reperfusión inicial es mayor y

también lo es la reoclusión, fenómeno que por mayor frecuencia pudo ser evitado por la heparina. De acuerdo con el estudio OASIS-6, impresiona que la anticoagulación es efectiva asociada con los TL en la reducción del infarto/muerte. En mi opinión, los esfuerzos que intentan lograr una eficacia mayor del tratamiento de RF del infarto redundarán en un beneficio enorme, dado que la opción de la angioplastia primaria en tiempo y forma se halla limitada a una pequeña población.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med 1980; 303:897-902.
2. Topol EJ; GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. Lancet 2001;357:1905-14.
3. White H; Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. Lancet 2001;358:1855-63.
4. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352:1179-89.
5. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1607-21.
6. Yusuf S, Mehta SR, Xie C, Ahmed RJ, Xavier D, Pais P, et al; CREATE Trial Group Investigators. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. JAMA 2005;293:427-35.
7. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2006;354:1477-88.
8. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006; 295:1519-30.
9. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, Turpie AG, Menown IB, Yusuf S. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. Circulation 2005;112:3855-67.
10. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, Dellborg M, Leiva-Pons JL, Keltai M, et al; Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. Circulation 2005;112:3846-54.

RÉPLICA DEL AGONISTA

La asociación antiplaquetaria aspirina-clopidogrel tiene un efecto sinérgico con respecto a la aspirina, dado que incrementa el 30% la sobrevida del IAM con elevación del segmento ST. Este resultado tiene diferentes implicaciones:

Fisiopatológica: la reducción importante de la mortalidad lograda por la aspirina demuestra indirectamente el papel trascendental de las plaquetas en el IAM. Asimismo, la inhibición completa de la agregación plaquetaria de los IIb/IIIa agrega un pequeño beneficio pero se ve ensombrecido por la incidencia elevada de hemorragias graves. En cambio, el agregado de clopidogrel a la aspirina potencia el efecto antiagregante y no aumenta el riesgo de vida por hemorragias. De acuerdo con la evidencia actual, creo improbable que futuras intervenciones antiplaquetarias puedan mejorar aún más la sobrevida del IAM.

Clínica y epidemiológica: el reinfarto o reoclusión coronaria es un evento grave, pero de baja prevalencia y por tal motivo no existe una metodología que permita predecirlo en el paciente individual. El reinfarto en la encuesta SAC fue del 2,7% con una mortalidad del 30%, similar al estudio COMMIT (2,4% y 40%). El disponer de una droga de bajo costo y administración oral hacen del clopidogrel el tratamiento ideal en la prevención secundaria intrahospitalaria. La relación costo-beneficio es muy ventajosa: si consideramos un valor por comprimido de $ 1,5 por día por paciente, tratar a 1.000 pacientes durante 10 días equivale a invertir sólo $ 2.500 para salvar 1 vida, lo cual comparado con las intervenciones habituales representa mucho menos que el costo de un *stent*.

Finalmente, la asociación de clopidogrel más heparina no está evaluada en forma aleatorizada y factorial, pero en los ensayos CLARITY y COMMIT el 80% de los pacientes estaban anticoagulados y, en cambio, en los ensayos con heparina únicamente el 50% recibía clopidogrel.

La asociación enoxaparina-estreptoquinasa no debe emplearse de rutina, dado que no disponemos de ensayos clínicos que avalen su utilización.

Dr. Adrián Charask

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

Considero que los estudios responden los interrogantes que nos planteamos en las hipótesis: 1) ¿Cuál es el tratamiento coadyuvante más efectivo en relación con la estrategia de reperfusión farmacológica que emplea uroquinasa? El clopidogrel (COMMIT); la heparina, no hay evidencia. 2) ¿Cuál es el tratamiento coadyuvante más efectivo en relación con la estrategia

de reperfusión farmacológica que emplea drogas fibrinoespecíficas? La heparina (CREATE, ExTRACT-TIMI 25); el clopidogrel, no hay evidencia. 3) ¿Cuál heparina es mejor? La enoxaparina (ExTRACT-TIMI 25). 4) ¿Es aceptable su ecuación riesgo-beneficio? Sí, ya que mejora el beneficio clínico neto del mejor tratamiento trombolítico en forma consistente al reducir el triple punto final muerte/infarto y ACV discapacitante o hemorragia mayor no fatal o hemorragia intracraneana no fatal entre el 14% y el 18% (o 18 a 22 eventos menos/1.000 pacientes tratados; $p < 0,001$) (ExTRACT-TIMI 25). 4) ¿Y su asociación con estreptoquinasa? No hay evidencia. 5) ¿Es más eficaz la combinación enoxaparina/clopidogrel en relación con un agente u otro? No hay evidencia. 6) ¿Es superior el fondaparinux comparado con la HNF asociado con drogas trombolíticas? No hay evidencia. Ciertamente, como el Dr. Califf dice en el editorial del estudio OASIS 6: El intercambio de datos registrados en bases con formato electrónico nos permitirá a los médicos intercambiar información y experiencia, que puedan generar de esta manera trabajos aleatorizados con el objetivo de responder a interrogantes que surgen de la práctica médica cotidiana. Indudablemente, en este tema todavía tenemos muchas preguntas que no podemos responder.

Dr. Víctor M. Mauro